



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **10167966 A**(43) Date of publication of application: **23.06.98**

(51) Int. Cl.

A61K 31/44**A61K 31/44****A61K 9/20****A61K 47/02**(21) Application number: **08337443**(22) Date of filing: **03.12.96**

(71) Applicant:

**NIPPON CHEMIPHAR CO
LTDNIPPON YAKUHI KOGYO KK**

(72) Inventor:

**OISHI KATSUTOSHI
KUMAGAI EIJI
MASUDA HIROTAKA
IIJIMA MASANORI**(54) **ORAL SUSTAINED RELEASE PREPARATION**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject solid preparation of dihydropyridine that is readily prepared through a simple preparation process, slightly soluble and suitable for long-term storage and is useful for treatment of angina pectoris and hypertension by adding magnesium carbonate to a dihydropyridine compound.

SOLUTION: 4-Phenyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic diester derivative (dihydropyridine compound) (nitrendipine) that has a relatively long half life of the elimination from blood and is slightly soluble is

dissolved in an organic solvent (a methylene chloride-ethanol mixed solution), then the solution is adsorbed to magnesium carbonate, then therapeutically inactive components (excipient, binder, disintegrator, lubricant and the like) are added to prepare the objective preparation. The content of a dihydropyridine as an active ingredient, is preferably 3-20wt.%, that of magnesium carbonate is preferably 3-60wt.%. The preparation is free from surfactant. The solid preparation means, for example, tablets, capsules, dust, granules and preferably tablets.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 10 - 167966

(43) 公開日 平成 10 年 (1998) 6 月 23 日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A61K 31/44	ABN		A61K 31/44	ABN
	ABU			ABU
9/20			9/20	B
47/02			47/02	C

審査請求 未請求 請求項の数 14 F D (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平 8 - 337443

(22) 出願日 平成 8 年 (1996) 12 月 3 日

(71) 出願人 000228590

日本ケミファ株式会社

東京都千代田区岩本町 2 丁目 2 番 3 号

(71) 出願人 592199766

日本薬品工業株式会社

東京都文京区本駒込 2 丁目 12 番 12 号

(72) 発明者 大石 勝敏

千葉県佐原市玉造 122-13

(72) 発明者 熊谷 英治

千葉県佐原市岩ヶ崎台 19-1-202

(72) 発明者 舩田 裕孝

茨城県つくば市東光台 1-21-5

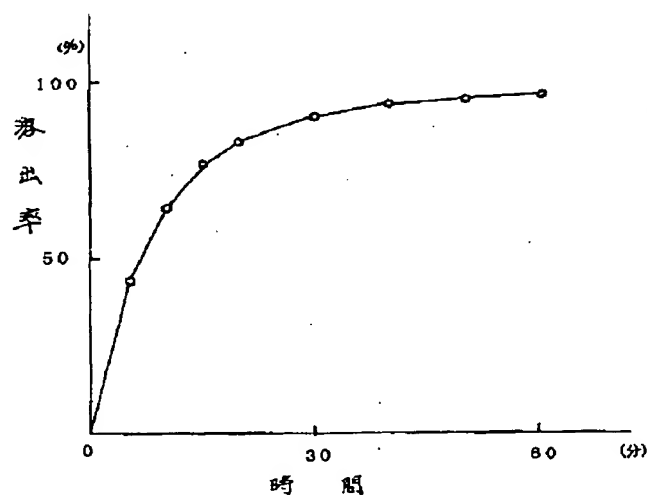
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口持続性製剤

(57) 【要約】

【構成】 本発明は、血中消失半減期が比較的長く、難溶性の 4-フェニル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸ジエステル誘導体 (ニトレンジピンなど)、炭酸マグネシウム及び治療上不活性な成分からなる固形の経口持続性製剤 (錠剤など) 及びその製法に関する。

【効果】 上記製剤は良好な長期持続性作用を有する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】血中消失半減期が比較的長く、難溶性の 4-フェニル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸ジエステル誘導体（ジヒドロピリジン系化合物という）を有機溶媒に溶解した後、これを炭酸マグネシウムに吸着させ、次いで治療上不活性な成分を添加してなる固形の経口持続性製剤の製法。

【請求項 2】ジヒドロピリジン系化合物の含有量が経口持続性製剤の 3 ~ 20 重量%である請求項 1 記載の経口持続性製剤の製法。

【請求項 3】ジヒドロピリジン系化合物の含有量が経口持続性製剤の 5 ~ 15 重量%である請求項 1 記載の経口持続性製剤の製法。

【請求項 4】炭酸マグネシウムの含有量が経口持続性製剤の 3 ~ 60 重量%である請求項 1 ~ 3 記載の経口持続性製剤の製法。

【請求項 5】経口持続性製剤が錠剤である請求項 1 ~ 4 記載の経口持続性製剤の製法。

【請求項 6】界面活性剤を含有していない請求項 1 ~ 5 記載の経口持続性製剤の製法。

【請求項 7】ジヒドロピリジン系化合物がニトレンジピンである請求項 1 ~ 6 記載の経口持続性製剤の製法。

【請求項 8】血中消失半減期が比較的長く、難溶性の 4-フェニル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸ジエステル誘導体、炭酸マグネシウム及び治療上不活性な成分を含有してなる固形の経口持続性製剤。

【請求項 9】ジヒドロピリジン系化合物の含有量が経口持続性製剤の 3 ~ 20 重量%である請求項 8 記載の経口持続性製剤。

【請求項 10】ジヒドロピリジン系化合物の含有量が経口持続性製剤の 5 ~ 15 重量%である請求項 8 記載の経口持続性製剤。

【請求項 11】炭酸マグネシウムの含有量が経口持続性製剤の 3 ~ 60 重量%である請求項 8 ~ 10 記載の経口持続性製剤。

【請求項 12】経口持続性製剤が錠剤である請求項 8 ~ 11 記載の経口持続性製剤。

【請求項 13】界面活性剤を含有してしない請求項 8 ~ 12 記載の経口持続性製剤。

【請求項 14】ジヒドロピリジン系化合物がニトレンジピンである請求項 8 ~ 13 記載の経口持続性製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は経口持続性製剤に関し、詳細には血中消失半減期が比較的長く、難溶性のジヒドロピリジン系化合物を有効成分として含有する固形の経口持続性製剤及びその製法に関する。

【0002】

【従来の技術】4-フェニル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸ジエステル誘導体（ジヒドロ

ピリジン系化合物という）は Ca 拮抗剤として有用であり、現在狭心症治療剤、高血圧症治療剤として広く使用されている。ジヒドロピリジン系化合物は一般的に水に対する溶解性が低く、固形の経口持続性製剤を得るためには、ジヒドロピリジン系化合物のバイオアベラビリティ（bioavailability）を高める製剤的な工夫が必要となる。しかるに、特公昭 55-29989 号公報にはジヒドロピリジン系化合物が強度の冠状動脈拡張作用及び抗高血圧特性を示すことが記載されているが、その製剤に関する記述としては一般的な顆粒剤、錠剤等の記載がなされているのみである。

【0003】バイオアベラビリティを高める為の製剤的な工夫を施したものとして、特公平 7-61960 号公報がある。この公報にはジヒドロピリジン系化合物であるニトレンジピン（エチルメチル 1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(m-ニトロフェニル)-3, 5-ピリジンジカルボキシレート）の高血圧症の長期の治療に使用できる製剤として、結晶性ニトレンジピン 1 重量部当たり、ポリビニルピロリドン 0.5 ~ 1 重量部及びラウリル硫酸ナトリウム 0.05 ~ 0.5 重量部の少なくとも 2 成分の特定量を含有する固体薬剤が記載されている。また、特公平 6-11699 号公報には、ジヒドロピリジン系化合物の少なくとも 1 種を速放性形態で含有する芯部と、そして芯部の周囲のコーティング層に上述のジヒドロピリジン系化合物の少なくとも 1 種を徐放性の形態で含有する長期持続性作用を有する固体薬剤調整物が記載されている。さらに、難溶性のジヒドロピリジン系化合物の溶出性を高めるため、原体のジヒドロピリジン系化合物を非晶質化することも提案されている。（ドイツ公開 3142853 号公報）

【0004】

【発明が解決しようとする課題】ところで、特公平 6-11699 号公報に記載の製剤は芯部とコーティング層の両方に活性成分を含むことから製剤化工程が複雑となり、また特公平 7-61960 号公報に記載の製剤は、ラウリル硫酸ナトリウム（界面活性剤）を含むことから、場合によっては、長期保存により界面活性剤の効力が低下し、溶出性が低下することも予想される。また、原体のジヒドロピリジン系化合物を非晶質化した場合もジヒドロピリジン系化合物が経時的に結晶化し溶出性が低下する可能性がある。従って、製剤化工程が簡易で、しかも長期保存に適した難溶性のジヒドロピリジン系化合物の新たな固形の経口持続性製剤の提供が求められている。

【0005】

【問題点を解決するための手段】本発明者らは血中消失時間が比較的長く、しかも難溶性のジヒドロピリジン系化合物の経口持続性製剤に関して鋭意研究を行った結果、ジヒドロピリジン系化合物に炭酸マグネシウムを添加した固形の経口持続性製剤が、良好な長期持続性作用

を有することを見だし本発明を完成した。

【 0 0 0 6 】即ち、本発明は血中消失半減期が比較的長く、難溶性の 4-フェニル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸ジエステル誘導体（ジヒドロピリジン系化合物）を有機溶媒に溶解した後、これを炭酸マグネシウムに吸着させ、次いで治療上不活性な成分を添加してなる固形の経口持続性製剤の製法に関する。また、本発明は血中消失半減期が比較的長く、難溶性の 4-フェニル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸ジエステル誘導体、炭酸マグネシウム及び治療上不活性な成分を含有してなる固形の経口持続性製剤に関する。

【 0 0 0 7 】本発明の活性成分である血中消失半減期が比較的長く、難溶性のジヒドロピリジン系化合物としては、アムロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニトレンジピン、ニルバジピン等が挙げられ、好ましくはニトレンジピンが挙げられる。本発明の経口持続性製剤において、活性成分であるジヒドロピリジン系化合物の含有量は経口持続性製剤の 3 ~ 2 0 重量%であることが好ましく、更に好ましくは、経口持続性製剤の 5 ~ 1 5 重量%である。本発明の経口持続性製剤において、炭酸マグネシウムの含有量は経口持続性製剤の 3 ~ 6 0 重量%であるのが好ましい。

【 0 0 0 8 】本発明の経口持続性製剤において用いられる治療上不活性な成分としては、通常の固形の医薬製剤を製造する際に用いられる添加剤（但し、界面活性剤を除く）が用いられる。治療上不活性な成分としては、トウモロコシデンプン、乳糖、結晶セルロース等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（低置換度HPC）、アラビアゴム、デンプン、ポリビニルピロリドン（PVP）、メチルセルロース等の結合剤、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム（CMC-Ca）等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤等が挙げられる。

【 0 0 0 9 】次に、本発明の固形の経口持続性製剤の製法について述べる。経口持続性製剤のうち、例えば錠剤は以下の方法で得ることができる。まず、本発明の活性成分であるジヒドロピリジン系化合物を有機溶媒（塩化メチレン-エタノール混合溶液など）に溶解し、これを炭酸マグネシウムに吸着させ、次いで賦形剤及び崩壊剤を加え混合した後、これに有機溶媒に溶解した結合剤を加え造粒したのち滑沢剤を加え打錠することにより素錠が得られる。賦形剤等の割合としては、例えばニトレンジピン 5 m g 錠の素錠の場合、炭酸マグネシウム 5 - 3 0 m g に乳糖 1 8 - 4 8 m g、結晶セルロース 5 - 2 7 m g、低置換HPC 3 - 1 0 m g、HPC 3 m gそしてステアリン酸マグネシウム 1 m gを用いることができる。ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）等の公

知のコーティング基剤を有機溶媒に溶かし、必要ならば可塑剤、散布剤、色素などの適量を加えたものをコーティングパンにいたれた上記の素錠にふりかけ、溶媒を除去し乾燥することによりフィルムコーティング錠を得ることができる。

【 0 0 1 0 】本発明の固形の持続性製剤が、良好な長期持続性作用を有することはニトレンジピン持続性錠剤に関する後記実施例 1 から明らかになった。即ち、炭酸マグネシウムを含有しない比較例 1（通常処方）では、図 1 で示す様な溶出性が低いのに対し、実施例 1 記載の処方では図 2、3 で示す様な優れた溶出性が示された。ニトレンジピンは血中消失半減期が比較的長いことから、薬物の良好な溶出が認められると持続性製剤としての使用が可能となる。実施例 1 記載の素錠にフィルムコーティングしたフィルム錠で健康人を対象として血中濃度を測定した結果、本発明の持続性製剤が良好なバイオアベイラビリティを示すことから 1 日 1 回錠として使用できることが確認できた。同様な結果が後記実施例 2 から得られる。

【 0 0 1 1 】本発明の固形の経口持続性製剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などの経口投与製剤が挙げられ、好ましくは錠剤である。本発明の固形の経口持続性製剤において、例えばニトレンジピン持続性製剤の場合は活性物質であるニトレンジピンは 1 錠中に 5 m g ~ 2 0 m g 含有し、1 回 1 ~ 2 錠を 1 日 1 回経口投与される。

【 0 0 1 2 】次に、比較例及び実施例にて本発明を更に詳細に説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例】

（比較例 1）ニトレンジピン、乳糖、結晶セルロース、カルメロースカルシウム（CMC-Ca）を混合し、これにHPC溶液を添加した後、造粒、乾燥した。この造粒したものとステアリン酸マグネシウムとを成形し、次の医薬組成物（素錠）を得た。

ニトレンジピン	1 0 m g
乳糖	4 1 m g
結晶セルロース	2 0 m g
CMC-Ca	1 0 m g
HPC	3 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 m g
合計	8 5 m g

【 0 0 1 3 】（溶出試験）この医薬組成物について、下記の条件で溶出試験を行い、その試験結果を図 1 に示す。

溶出試験条件

試験方法	パドル法、1 0 0 r p m
試験液	第 2 液（pH 6. 8）+ ツィーン（T w e e n）
測定温度	3 7 ± 0. 5 ℃

検 出 UV 270 nm

(試験結果) 図 1 から明らかな様に、この医薬組成物は溶出性が悪く実用的な製剤処方ではない。

【0014】実施例 1 (10 mg 錠) ニトレンジピンを塩化メチレン-エタノール混合溶液に溶解したのち、これを炭酸マグネシウムに加え、次いでこれに結晶セルロース、乳糖、低置換 HPC を加え混合し、次いで HPC 溶液を添加した後、造粒、乾燥した。この造粒したものとステアリン酸マグネシウムとで成形し医薬組成物 (素錠) を得た。

ニトレンジピン	10 mg
乳糖	10 mg
結晶セルロース	11 mg
炭酸マグネシウム	40 mg
低置換 HPC	10 mg
HPC	3 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
計	85 mg

【0015】(溶出試験) この医薬組成物について、比較例と同じ条件で溶出試験を行い、その試験結果を図 2 に示す。又、試験液を第 1 液+ツイーンの溶液に代え、同様な溶出試験を行いその試験結果を図 3 に示す。

(試験結果) 図 2 から明らかな様に、この医薬組成物は比較例記載の製剤に比べ、優れた溶出性を示した。又、この医薬組成物は第 1 液+ツイーンの溶液でも良好な溶出性が認められた。

(DSC 測定) この医薬組成物について、DSC の測定を行ったのでその結果を図 4 に示す。

(DSC の測定結果) 158℃付近にニトレンジピン結晶のものと考えられるピークの存在が確認された。

【0016】実施例 2 (5 mg 錠)

実施例 1 と同様な方法で以下の医薬組成物 (素錠) を得た。

ニトレンジピン	5 mg
乳糖	33 mg

結晶セルロース	10 mg
炭酸マグネシウム	20 mg
低置換 HPC	3 mg
HPC	3 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg

【0017】(溶出試験) 第 2 液+ツイーンの溶液及び第 1 液+ツイーンの溶液について実施例 1 と同様な溶出試験を行いその結果を図 5、6 に記載する。

(溶出試験結果) 第 2 液+ツイーンの溶液及び第 1 液+ツイーンの溶液の何れの試験液においても良好な溶出性が認められた。

【0018】

【本発明の効果】本発明の経口持続性製剤は、製剤化工程が簡易でしかも長期保存に適していることから、血中消失半減期が比較的長く、難溶性のジヒドロピリジン系化合物の固形の経口持続性製剤として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 比較例 1 記載の医薬組成物の第 2 液+ツイーンの溶液における溶出試験結果を示す。

【図 2】 実施例 1 記載の本発明の医薬組成物 (10 mg 錠) の第 2 液+ツイーンの溶液における溶出試験結果を示す。

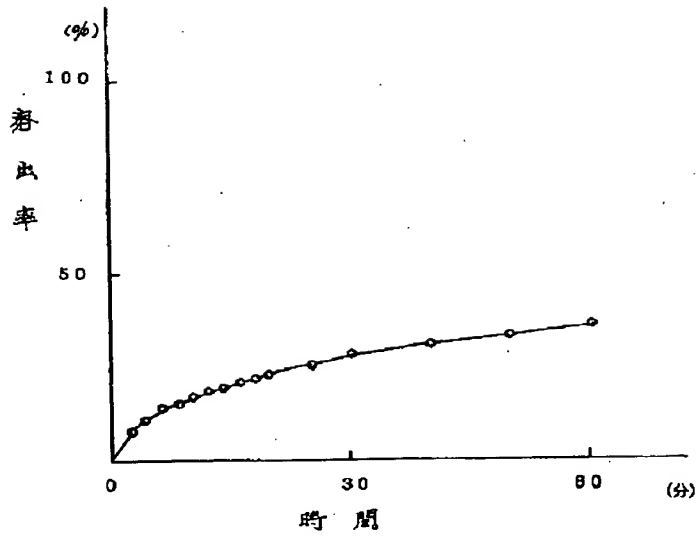
【図 3】 実施例 1 記載の本発明の医薬組成物 (10 mg 錠) の第 1 液+ツイーンの溶液における溶出試験結果を示す。

【図 4】 実施例 1 記載の本発明の医薬組成物 (10 mg 錠) の DSC の結果を示す。

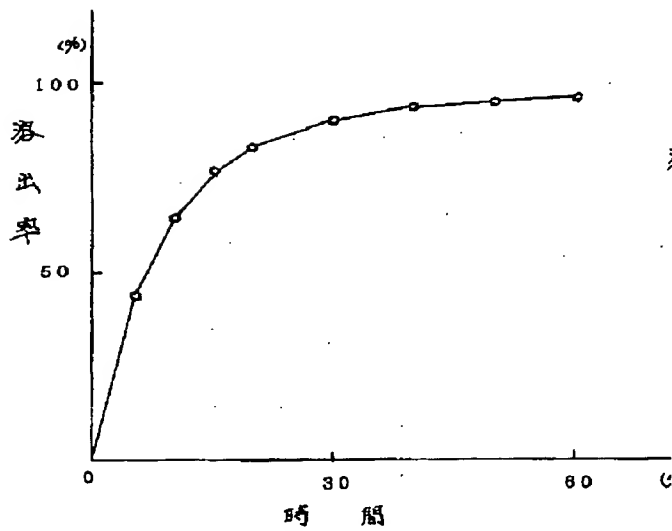
【図 5】 実施例 2 記載の本発明の医薬組成物 (5 mg 錠) の第 2 液+ツイーンの溶液における溶出試験結果を示す。

【図 6】 実施例 2 記載の本発明の医薬組成物 (5 mg 錠) の第 1 液+ツイーンの溶液における溶出試験結果を示す。

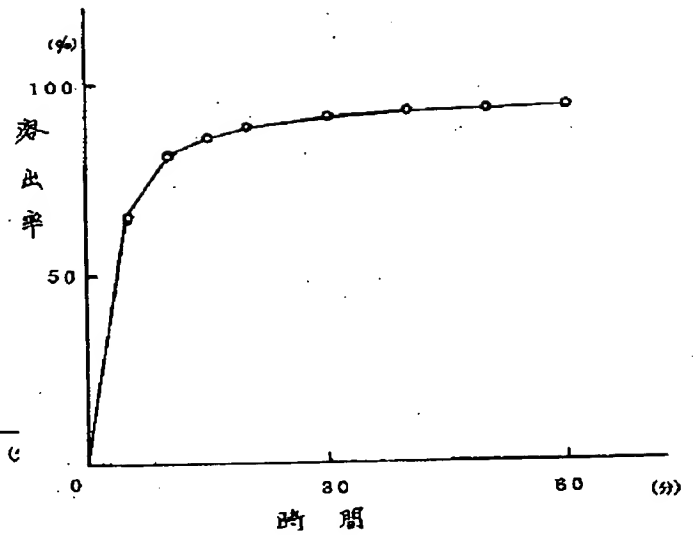
【 図 1 】



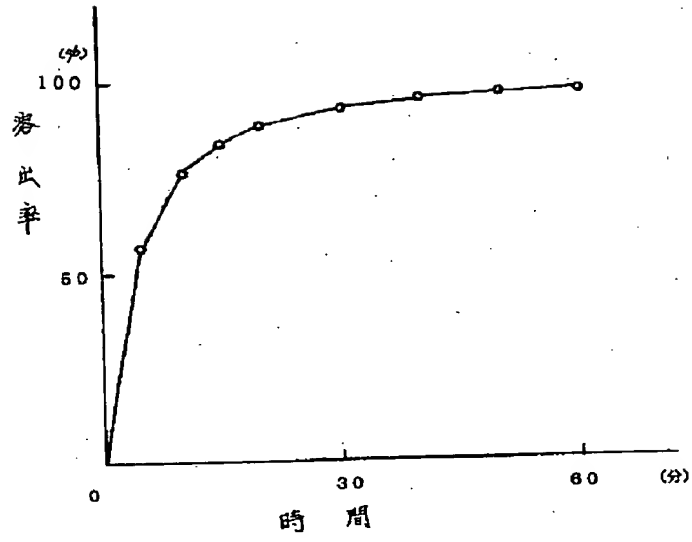
【 図 2 】



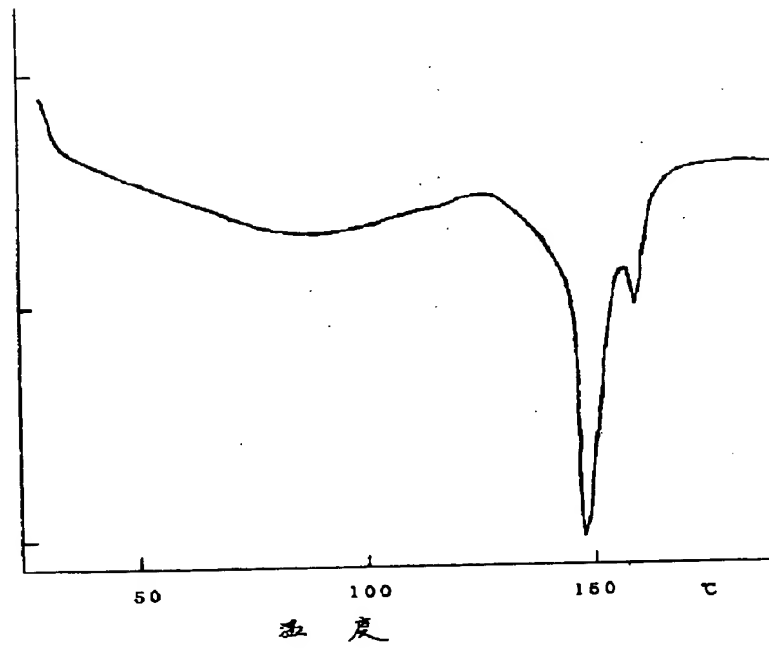
【 図 5 】



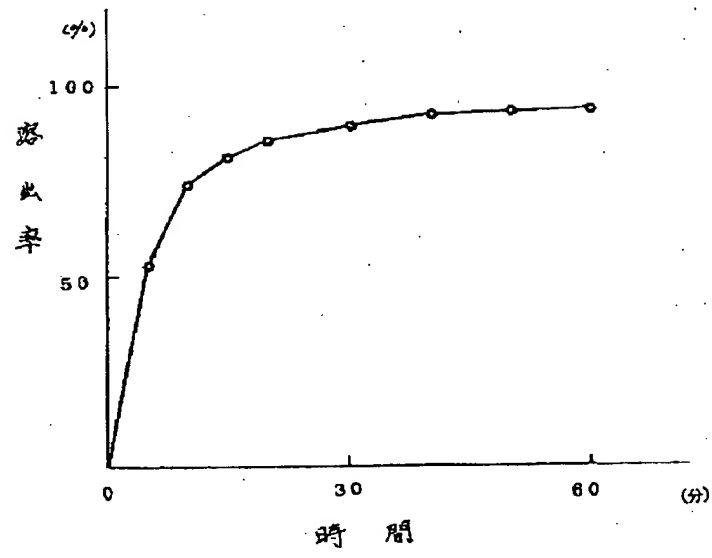
【 図 3 】



【 図 4 】



【図 6】



フロントページの続き

(72)発明者 飯 嶋 昌 則

茨城県真壁郡関城町辻 1 5 4 9 - 2 - 1 0

2